

JULKAISTU NUMEROSSA 3/2018  
BIOLOGISET LÄÄKKEET

# Syövän lääkkeet muuttuvat eläviksi – CAR-T-solut tulevat

Olli Tenhunen, Piia Rannanheimo, Heli Suila / Kirjoitettu 12.11.2018 / Julkaistu 13.11.2018



Syöpäsairauksien lääkehoidossa ovat perinteisten solunsalpaajien rinnalle tulleet kahden viime vuosikymmenen aikana monoklonaaliset vasta-aineet, proteiinikinaasin estäjät ja immunologiset hoidot. Syksyllä 2018 Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan kahdelle täysin uudentyyppiselle kehittyneisiin terapiaihin kuuluvalla immunologisella syöpälääkkeellä, CAR-T-soluiksi kutsutuille geneettisesti muokatuille T-soluille.

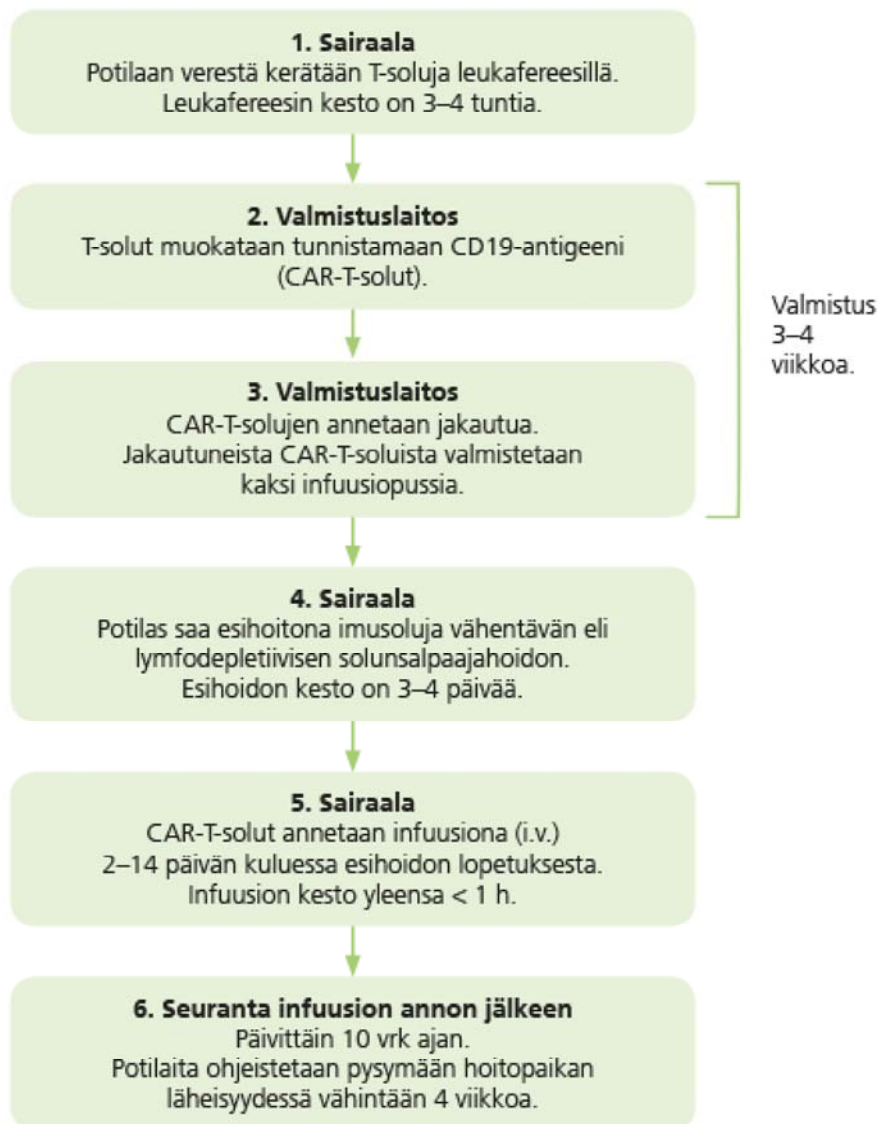
## CAR-T-solujen toimintamekanismi ja valmistus

CAR-T-solut ovat geneettisesti muokattuja T-soluja, joiden pinnalle on viety kimeerinen syöpäsolun pintaproteiineja tunnistava reseptori (CAR, chimeric antigen receptor). CAR voidaan suunnitella tunnistamaan lähes minkä tahansa solun pinnan molekyyli.

CAR koostuu kolmesta osasta: solun ulkopuolella sijaitsevasta antigeenia sitovasta osasta, varresta ja solun sisäpuolella olevasta signaaliolosasta. Solun ulkopuolinen osa tunnistaa kohdesolun pinnalta määrätyn pintaproteiinin. Tällainen on esimerkiksi leukemiasoluissa ilmentyvä CD19-molekyyli, jonka avulla muokattu T-solu tunnistaa kohdesolun ja kiinnittyy siihen. T-solun kiinnittyttyä syöpäsoluun CAR:n solun sisäisen osan signaaliolosan viestinviejä-molekyyli aktivoi T-solun ja antaa niin sanotun tappokäskyn. T-solun tappokoneiston aktivoituessa se tappaa kohdesolun ja alkaa samanaikaisesti tuottaa immuunireaktioita aktivoivia sytokiineja, kuten gammainterferonia ja interleukiini 2:ta.

Hyljintäreaktioiden välttämiseksi CAR-T-solut valmistetaan yksilöllisesti jokaiselle potilaalle potilaan omista, leukaferesillä kerätyistä T-soluista (**kuvio 1**). Potilaan T-solut muokataan lääketehdään soluviljelyolosuhteissa tunnistamaan haluttu kohdemolekyyli viemällä soluihin gammaretro- tai lentiviruksen avulla keinotekoinen tarkasti suunniteltu CAR-geeni. CAR-geeni ilmentyy soluissa ja tuottaa solun pinnalle halutun kimeerisen antigeenireseptorin.

Kuvio 1. Vuokaavio CAR-T-hoidon valmistuksesta ja käytöstä.



Valmiit CAR-T-solut lähetetään pakastettuina takaisin sairaalaan, jossa solut sulatetaan ja annetaan potilaalle. Ennen CAR-T-soluvalmisteiden antoa potilaille annetaan lisäksi lymfosyyttejä poistava esihoito, johon käytetään fludarabiinia ja syklofostamidia.

CAR-T solujen valmistusprosessi kestää tyypillisesti yhteensä noin 3–4 viikkoa. Jokaisen erän tulee täyttää ennalta määritetyt laatuvaatimukset, jotta erä voidaan vapauttaa potilaskäyttöön.

### CAR-T-soluvalmisteiden teho

Ensimmäiset CAR-T-soluvalmisteet on kohdennettu CD 19-antigeeniin, ja sitä ilmentäviin veri- ja imusolmuke-syöpiin. Maailmanlaajuisesti on meneillään useita satoja CAR-T-soluja koskevia tutkimuksia, ja myös muita kohdeantigeneja tutkitaan vilkkaasti.

Myyntiluvan saaneita CD19-CAR-T-soluvalmisteita on Euroopassa tällä hetkellä kaksi, aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta®, Gilead Sciences Sweden AB) ja tisagenlekleuseeli (Kymriah®, Novartis Finland Oy). Aksikabtageenisiloleuseeli on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Tisagenlekleuseeli on hyväksytty hoitoresistentin, tai usean aiemman hoidon tai allogeenisen luuydinsiirron jälkeen uusiutuneeseen B-solulinjan akuuttiin lymfoblastileukemiaan (B-ALL) lapsille ja korkeintaan 25-vuotiaille aikuispotilaille, sekä kahden tai useamman linjan hoidon jälkeen uusiutuneeseen tai hoitoresistenttiin DLBCL:aan. Molempien valmisteiden tämänhetkiset käyttöaiheet rajautuvat siis tilanteisiin, joissa potilaan ennuste on hyvin huono, eikä parantavia hoitomuotoja ole ollut käytettävissä.

Osoitus aksikabtageenisiloleuseelin tehosta perustuu tällä hetkellä lähinnä yhteen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen, jossa hoidettiin valmisteella yhteensä 101 potilasta. Suurimmalla osalla potilaista oli DLBCL, ja hoitoon reagoimaton sairaus määriteltiin eteneväksi taudiksi tai vakaaksi taudiksi viimeisen hoitolinjan parhaan vasteen perusteella, tai sairauden etenemiseksi 12 kuukauden kuluessa autologisen kantasolusiirron jälkeen. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (ORR). Hoitovasteen saavutti 66 % kaikista niistä potilaista, joille tehtiin leukaferesi, ja 72 % potilaista, jotka saivat hoidon. Yhdeksän leukafereesin läpikäyneistä potilaista ei saanut hoitoa joko sairauden etenemisen tai solujen antamista edeltäneiden vakavien haittavaikutusten vuoksi. Hoitovasteen keston mediaaniarvo oli tähän mennessä 14 kuukautta. 12 kuukauden kohdalla elossaolon todennäköisyys oli noin 60 %. Tutkimustuloksia verrattiin myös historialliseen kontrolliaineistoon.

Tisagenleuseelia tutkittiin lapsilla ja nuorilla aikuisilla, jotka sairastivat uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solu-ALL:aa sekä aikuispotilailla, jotka sairastivat uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:aa. Molemmat aineistot olivat yksihaaraisia. ALL:ssa tutkimukseen otettiin mukaan 92 potilasta, joista 75 sai infuusion. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (ORR), joka oli 66 % kaikista tutkimukseen otetuista potilaista ja 81 % infuusion saaneista potilaista. Elosaolon todennäköisyys oli 12 kuukauden kohdalla näissä ryhmissä vastaavasti 70 % ja 76 %, kun hoitovasteen keston mediaani ei ollut vielä arvioitavissa. DLBCL-tutkimuksessa infuusion sai 111 potilasta 165:sta. Kokonaisvasteosuus oli 34 % tutkimukseen otetuista potilaista ja 52 % infuusion saaneista potilaista. Elosaolon todennäköisyys oli 12 kuukauden kohdalla näissä ryhmissä vastaavasti 40 % ja 49 %. Hoitovasteen keston mediaaniarvoa ei ollut vielä analyysihetkellä saavutettu. Myös näitä tuloksia verrattiin historiallisiin kontrolliaineistoihin.

### **Annostus, antotapa ja turvallisuus**

CAR-T-solut poikkeavat muista lääkkeistä merkittävästi siinä, että kyseessä on autologinen, potilaan omista soluista valmistettu tuote. Sen valmistus ei välttämättä onnistu kaikille potilaille, joilta soluja yritetään kerätä. Myös annos voi olla vaihteleva. Aksikabtageenisiloleuseelin hyväksytty annos on  $2 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti tai enintään  $2 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkelpoista T-solua vähintään 100 kg painaville potilaille. Tisagenlekleuseelia annetaan  $0,2 - 5,0 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa kohti enintään 50 kg painaville ALL-potilaille,  $0,1 - 2,5 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua yli 50 kg painaville ALL-potilaille ja  $0,6 - 6 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua DLBCL-potilaille. Toistaiseksi tunnetaan huonosti se, kuinka kauan solut keskimäärin säilyvät elimistössä, mutta solujen pysyvyyttä pidetään hoitovasteen keston kannalta merkityksellisenä.

CAR-T-soluvalmisteilla voi esiintyä merkittäviä haittavaikutuksia, ja niitä voidaan antaa vain erikseen kvalifioiduissa hoitoyksiköissä. Akuuteista vakavista haittavaikutuksista tavallisin on sytokiinioireyhtymä, joka kehittyy yleensä 1–10 päivän kuluessa infuusiosta. Sytokiinioireyhtymä ilmenee vilunväristyksinä, kuumeena, hypotensiona ja muina yleisoireina. Siihen voi liittyä useiden keskeisten elinjärjestelmien häiriöitä. CAR-T-soluhoidon yhteydessä on raportoitu usein myös keskushermostotoksisuutta, joka voi ilmetä sekavuutena ja muina enkefalopatian ilmenemismuotoina. Neurologinen toksisuus on useimmiten ollut korjaantuvaa, mutta sen syntymekanismia ei tarkoin tunneta. Lisäksi CAR-T-soluvalmisteet voivat aiheuttaa pitkäaikaisiakin muutoksia elimistön immuunijärjestelmän toimintaan ja altistaa potilaan infektioille.

Erityisesti sytokiinioireyhtymän hoitoon voidaan käyttää tokilitsumabia, jota on oltava hoitoyksikössä saatavilla. Lääkkeiden valmistajat ovat esittäneet tarkat hoitoalgoritmit toksisuuden hoitoon.

### **Kustannusvaikuttavuus**

Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa verrataan CAR-T-hoidon kustannuksia ja terveysvaikutuksia yhteen tai useampaan vaihtoehtoiseen hoitoon. Lääkekustannusten lisäksi arvioinnissa huomioidaan myös muut terveydenhuollon kustannukset, kuten esihoidon, sairaala- ja teho-osastohoidon, haittojen, seurannan ja mahdollisesti myöhemmin annettavien kantasolusiirtojen kustannukset. Analyysin tulokset raportoidaan inkrementaalisenä kustannusvaikuttavuussuhteena (ICER). ICER vastaa kysymykseen: ”Kuinka paljon CAR-T-hoidolla aikaansaatu lisähyöty-yksikkö (esimerkiksi laatu-painotettu elinvuosi QALY) maksaa vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna?”

Esimerkiksi yhdysvaltalaisen ICER-organisaation arvion mukaan tisagenlekleuseelin hinta (475 000 \$) on kohtuullinen B-ALL:n hoidossa, jos 40 % potilaista on elossa tai heidän tauti ei ole uusiutunut 5 vuoden kuluttua infuusiosta. Tällöin tisagenlekleuseeli-hoidon ICER on noin 46 000 \$/QALY klofarabiini-hoitoon verrattuna.

CAR-T-hoitojen kustannusvaikuttavuus riippuu valmisteen hinnan lisäksi ensisijaisesti hoitojen lopputuloksista ja turvallisuudesta pitkällä aikavälillä. Koska pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä, tehdään kustannusvaikuttavuusanalyseissä hyvin voimakkaita ja kauaskantoisia oletuksia. Se aiheuttaa epävarmuutta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin ja heikentää analyysin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa. Epävarmuuden takia sairaaloiden ja lääkeyritysten voisi olla tarkoituksenmukaista sopia CAR-T-hoitojen käyttöönotosta erillisellä hallitun käyttöönoton (riskinjako) -sopimuksella.

Fimea julkaisee oman arvionsa tisagenlekleuseelin ja aksikabtageenisiloleuseelin kustannusvaikuttavuudesta loppuvuodesta 2018. Arvio perustuu myyntiluvan haltijoiden Fimealle toimittamiin kustannusvaikuttavuusanalyysihin.

## Pohdinta

CAR-T-soluvalmisteet ovat täysin uudenlainen lääkeryhmä syövän hoidossa. Ensimmäiset tehoa koskevat tulokset hoitoresistentin B-solu-ALL:n ja B-solulymfoomien hoidossa ovat lupaavia, mutta moneen seikkaan liittyy myös epävarmuutta. Vielä ei tiedetä, kuinka suuri osa potilaista saa pitkäaikaisen hoitovasteen tai paranee pysyvästi. On mahdollista, että osa potilaista tarvitsee vielä allogeenisen luuydinsiirteen CAR-T-soluhoidon jälkeen parantuakseen pysyvästi. Hoidolla on myös merkittäviä haittavaikutuksia, jonka vuoksi sitä tulee antaa vain keskuksissa, joissa on riittävää osaamista haittavaikutusten hoitamiseksi.



**Olli Tenhunen**

LT, syöpätautien erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea



**Piia Rannanheimo**

Proviisori  
Lääketaloustieteilijä, Fimea



**Heli Suila**

FT  
Erikoistutkija, Fimea

